



PATENTAMT

1007d 27-04

C 07 D 295

Deutsche Kl.: ✓ 12 p, 2

10
11
21
22
31
32
33
34

Offenlegungsschrift 1 670 700

Aktenzeichen: P 16 70 700.9 (F 49207)
Anmeldetag: 14. Mai 1966

Offenlegungstag: 12. November 1970

Ausstellungsriorität: —

30 Unionspriorität
32 Datum: —
33 Land: —
31 Aktenzeichen: —

54 Bezeichnung: Benzolsulfonylharnstoffe und Verfahren zu ihrer Herstellung

61 Zusatz zu: —

62 Ausscheidung aus: —

71 Anmelder: Farbwerke Hoechst AG, vorm. Meister Lucius & Brüning,
6230 Frankfurt-Höchst

Vertreter: —

72 Als Erfinder benannt: Aumüller, Dr. Walter, 6233 Kelkheim;
Weber, Dr. Helmut, 6000 Frankfurt-Schwanheim;
Weyer, Dr. Rudi, 6230 Frankfurt; Muth, Dr. Karl, 6233 Kelkheim
Stach, Dr. Kurt, 6800 Mannheim-Waldhof

Benachrichtigung gemäß Art. 7 § 1 Abs. 2 Nr. 1 d. Ges. v. 4. 9. 1967 (BGBl. I S. 960): 24. 11

US-PS 3 655 756 (Manub. m. 140E 64 1F 353)
3 709 908 (Div.)

DT 1 670 700

1670700

Frankfurt (M)-Hoechst

Anlage I

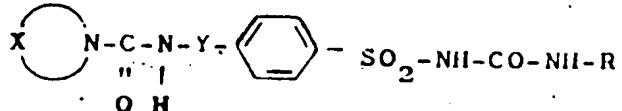
2. Mai 1966
Dr. Li/Fo

zur Patentanmeldung Fw

5074

Benzolsulfonylharnstoffe und Verfahren zu ihrer Herstellung

Die vorliegende Erfindung betrifft Benzolsulfonylharnstoffe der Formel



in welcher bedeuten

- R : a) Alkyl oder Alkenyl mit 2 - 8 Kohlenstoffatomen,
b) niederes Phenylalkyl,
c) niederes Cyclohexylalkyl,
d) Endoalkylenhexyl, Endoalkylenhexenyl,
Endoalkylenhexylmethyl oder Endoalkylenhexenylmethyl mit 1 - 2 Endoalkylen-Kohlenstoffatomen,
e) niederes Alkyl- oder Dialkylcyclohexyl,
f) Cycloalkyl mit 5 - 8 Kohlenstoffatomen,
g) Cyclohexenyl, Cyclohexenylmethyl,
h) Nortricyclyl, Adamantyl
Y : eine Kohlenwasserstoffkette mit 2 - 3 Kohlenstoffatomen,

009846/185g

X eine 4 bis 5 C-Atome enthaltende Kohlenwasserstoffkette, die gegebenenfalls durch 1 bis 2 niedrigmolekulare Alkylreste substituiert ist oder 2 C-Atome mit einem Benzolring gemeinsam hat sowie Salze der genannten Benzoisulfonylharnstoffe.

In den vorstehenden und den folgenden Definitionen steht "niederes Alkyl" stets für ein solches mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen in gerader oder verzweigter Kette.

R kann beispielsweise bedeuten Äthyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sec. Butyl, geradkettiges oder verzweigtes Amyl (Pentyl), Hexyl, Heptyl oder Octyl sowie die den genannten Kohlenwasserstoffresten entsprechenden Reste mit einer äthylenischen Doppelbindung wie Allyl oder Crotyl. Weiterhin kommen als R' in Frage Benzyl, α -Phenyläthyl, β -Phenyläthyl, α -, β - oder γ -Phenylpropyl oder Phenylbutyle.

Besonders bevorzugt sind im Sinne der Erfindung solche Verbindungen, die als R, einen cycloaliphatischen, gegebenenfalls mit Alkyl substituierten oder über Alkylen an das Stickstoffatom gebundenen Kohlenwasserstoffrest enthalten. Als solche Reste seien beispielsweise genannt Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, Methylcyclohexyl, Äthylcyclohexyl, Propyl- und Isopropylcyclohexyl, wobei die Alkylgruppen vorzugsweise in 4-Stellung sowohl in cis- als auch in trans-Position vorliegen können, Cyclohexylmethyl, α - oder β -Cyclohexyläthyl, Endoäthylenehexyl (2,2,1-Tricycloheptyl), Endoäthylenehexyl (2,2,2-Tricyclooctyl), Endomethylenehexyl, Endoäthylenehexyl, Endomethylenehexylmethyl, Endoäthylenehexylhexylmethyl, Endoäthylenehexylhexylmethyl oder Endoäthylenehexylhexylmethyl.

1670700

- 3 -

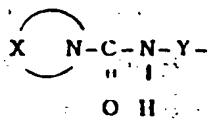
Die Gruppierung $\text{X}-\text{N}$ - bedeutet beispielsweise Pyrrolidino, Piperidino, durch niedrigmolekulare Alkylreste substituiertes Piperidino wie δ -Methyl-piperidino, δ , γ -Dimethyl-piperidino, δ -Äthylpiperidino, β -Methyl-piperidino, β , β -Dimethyl-piperidino, β , γ -Dimethyl-piperidino, α -Methyl-piperidino, α , α -Dimethyl-piperidino, Indolino, Isoindolino, Tetrahydrochinolino, Tetrahydro-isochinolino.

Y stellt einen Kohlenwasserstoffrest mit 2 bis 3 Kohlenstoff-
atomen dar, der geradkettig oder verzweigt sein kann. Als
Beispiele seien genannt:

$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$.

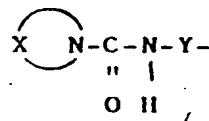
Die Herstellung der genannten Benzolsulfonylharnstoffe kann nach verschiedenen Methoden erfolgen, die allgemein für die Herstellung von Verbindungen dieser Klasse angewandt werden. So kann man

a) Amine der Formel $R-NH_2$ oder gegebenenfalls deren Salze mit den Substituenten



tragenden Benzolsulfonylisocyanaten, -carbaminsäure-estern, -thiocarbaminsäureestern, -carbaminsäurehalogeniden oder -harnstoffen umsetzen.

b) den Substituenten



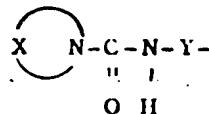
009846/1858

1670700

- 4 -

tragende Benzolsulfonamide oder deren Salze mit R-substituierten Isocyanaten, Carbaminsäureestern, Thiocarbaminsäureestern, Carbaminsäurehalogeniden oder Harnstoffen umsetzen,

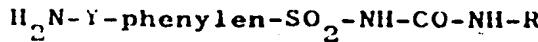
c) den Substituenten



tragende Benzolsulfonylisocharnstoffäther, -isothioharnstoffäther oder -parabansäuren hydrolysieren,

d) in entsprechenden Benzolsulfonylthioharnstoffen das Schwefelatom bzw. die beiden Schwefelatome ganz oder teilweise durch Sauerstoffatom ersetzen,

e) in Benzolsulfonylharnstoffen der Formel



durch einen oder mehrere Reaktionsschritte den Rest $\text{X} \text{ } \text{N-C-}$ einführen

und die Verfahrensprodukte gegebenenfalls zur Salzbildung mit alkalischen Mitteln behandeln.

Je nach der Natur der Glieder X und R wird in einzelnen Fällen das eine oder andere der genannten Verfahren für die Herstellung der unter die allgemeine Formel fallenden individuellen chemischen Verbindungen ungeeignet sein. Derartige verhältnismässig selten auftretende Fälle können vom Fachmann leicht erkannt werden, und es bereitet keine Schwierigkeiten, in solchen Fällen einen anderen der beschriebenen Synthesewege erfolgreich anzuwenden.

009846/1858

1670700

- 5 -

Die erwähnten Benzolsulfonyl-carbaminsäureester bzw. -thiocarbaminsäureester können in der Alkoholkomponente einen niederen Alkylrest oder einen Phenylrest aufweisen. Das gleiche gilt für die R-substituierten Carbaminsäure-ester bzw. die entsprechenden Monothiocarbaminsäureester.

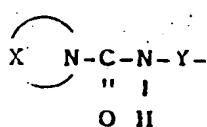
Als Carbaminsäurehalogenide eignen sich in erster Linie die Chloride.

Die als Ausgangsstoffe des Verfahrens (a) in Frage kommenden Benzolsulfonylharnstoffe können an der der Sulfonylgruppe abgewandten Seite des Sulfonylharnstoffrestes unsubstituiert oder durch vorzugsweise niedere Alkylreste oder Arylreste ein- oder zweifach substituiert sein, wobei die Arylreste gegebenenfalls durch eine chemische Bindung oder über ein Brückenglied wie $-\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-$, $-\text{O}-$ oder $-\text{S}-$ mit einander verbunden sein können. Anstelle von in solcher Weise substituierten Benzolsulfonylharnstoffen sind auch entsprechende N-Benzolsulfonyl-N'-acyl-harnstoffe (acyl vorzugsweise mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen), die am N'-Stickstoffatom ausserdem alkyliert oder aryliert sein können und auch Bis-(benzolsulfonyl)-harnstoffe zu verwenden. Man kann beispielsweise derartige Bis-(benzolsulfonyl)-harnstoffe oder N-Benzolsulfonyl-N'-acylharnstoffe mit Aminen R NH_2 behandeln. Die erhaltenen Salze werden auf erhöhte Temperaturen, insbesondere auf solche oberhalb 100°C erhitzt. Grundsätzlich ist zu sagen, dass die genannten Reaktionen durch den auflockernden Einfluss der Sulfonylgruppe begünstigt werden.

1670700

- 6 -

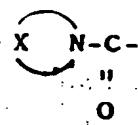
Weiterhin ist es möglich, von Harnstoffen der Formel $R\text{-NH-CO-NH}_2$ oder acylierten Harnstoffen der Formel $R\text{-NH-CO-NH-acyl}$, worin acyl einen vorzugsweise niedrigmolekulären aliphatischen oder aromatischen Säurerest oder die Nitrogruppe bedeutet, bzw. von Phenylharnstoffen der Formel $R\text{-NH-CO-NH-C}_6\text{H}_5$ oder von Diphenylharnstoffen der Formel $R\text{-NH-CO-N(C}_6\text{H}_5\text{)}_2$, wobei die Phenylreste substituiert sowie direkt oder auch über ein Brückenglied wie $-\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-$, $-\text{O}-$ oder $-\text{S}-$ miteinander verbunden sein können oder von N,N-disubstituierten Harnstoffen der Formel $R\text{-NH-CO-NH-R}$ auszugehen und diese mit



substituierten Benzolsulfonamiden umzusetzen.

Der Ersatz des Schwefelatoms in den entsprechenden Benzolsulfonyl-thioharnstoffen durch ein Sauerstoffatom kann beispielsweise mit Hilfe von Oxyden oder Salzen von Schwermetallen oder auch durch Anwendung von Oxydationsmitteln wie Wasserstoffperoxyd, Natriumperoxyd oder salpetriger Säure ausgeführt werden. Die Thioharnstoffe können auch entschwefelt werden durch Behandlung mit Phosgen oder Phosphorpentachlorid. Als Zwischenstufe erhaltene Chlorameisensäureamidine bzw. -carbodiimide können durch geeignete Maßnahmen wie Verseifen oder Anlagerung von Wasser in die Benzolsulfonylharnstoffe überführt werden.

Die nachträgliche Einführung des Restes

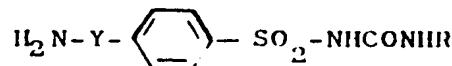


009846/1858

1670700

- 7 -

in Aminoalkyl-benzolsulfonyl-harnstoffe der Formel



kann sowohl in einem als auch in mehreren Reaktionsschritten vorgenommen werden. Beispielsweise ist es möglich, die genannten Aminoalkyl-benzolsulfonyl-harnstoffe mit entsprechend substituierten Carbaminsäure- oder Thiocarbaminsäurehalogeniden, zweckmäßig in Gegenwart von tertiären organischen Basen

umzusetzen. Man kann aber auch die Aminoalkyl-benzolsulfonyl-harnstoffe zunächst mit Phosgen oder Thiophosgen behandeln und die erhaltenen Zwischenprodukte mit entsprechend substituierten Aminen zur Reaktion bringen.

Die Ausführungsformen des Verfahrens gemäß der Erfindung können im allgemeinen hinsichtlich der Reaktionsbedingungen weitgehend variiert und den jeweiligen Verhältnissen angepasst werden. Beispielsweise können die Umsetzungen unter Verwendung von Lösungsmitteln, bei Zimmertemperatur oder bei erhöhter Temperatur durchgeführt werden.

Die nach dem Verfahren gemäß der Erfindung erhältlichen Benzolsulfonyl-harnstoff-Derivate stellen wertvolle Arzneimittel dar, die sich durch eine starke und vor allem lang anhaltende blutzuckersenkende Wirkung auszeichnen. Ihre blutzuckersenkende Wirkung konnte z.B. am Kaninchen dadurch festgestellt werden, dass man die Verfahrensprodukte in einer Dosis von 10 mg/kg verfütterte und den Blutzuckerwert nach der bekannten Methode von Hagedorn-Jensen oder mit einem Autoanalyzer über eine längere Zeitdauer bestimmte. So wurde z.B. ermittelt, dass der $\text{N-}(\text{I-}(\text{B-Indolino-carbonamidoethyl})\text{-benzolsulfonyl})\text{-N}$ (*h*-methyl-cyclohexyl)-harnstoff am Kaninchen eine Blutzuckersenkung von 32 % bewirkt, die nach 24 Stunden noch 29 % beträgt

009846 / 185g

1670700

- 8 -

und sogar nach 48 Stunden noch 13 % ausmacht. Der N-4-(β -...
Indolinocarbonamidoäthyl)-benzolsulfonyl-N'-cyclohexylharnstoff
bewirkt unter den angegebenen Versuchsbedingungen sogar eine
Blutzuckersenkung von 38 %, die nach 24 Stunden noch 20 % beträgt.
Demgegenüber ist der als orales Antidiabetikum bekannte
N-(4-Methyl-benzolsulfonyl)-N'-butyl-harnstoff bei Dosen
von weniger als 25 mg/kg unwirksam.

009846/1858

1670700

- 9 -

Beispiel 1

N- I_4 -(β -Indolino-carbamidoäthyl)-benzolsulfonyl-N'-cyclohexyl-harnstoff

17,2 g 4-(β -Indolinocarbamidoäthyl)-benzolsulfonamid (Schmp. 189-191°C, hergestellt aus 4-(β -Aminoäthyl)-benzolsulfonamid und Indolinocarbonsäurechlorid) werden in 200 ml Aceton suspendiert und mit der Lösung von 2 g Natriumhydroxy in Wasser in Lösung gebracht. Hierzu tropft man unter Röhren bei Zimmertemperatur 6,5 g Cyclohexylisocyanat und röhrt 2 St. nach. Der Ansatz wird sodann mit Wasser versetzt, filtriert und das Filtrat mit verdünnter Salzsäure angesäuert. Der ausgefallene N- I_4 -(β -Indolino-carbamidoäthyl)-benzolsulfonyl-N'-cyclohexyl-harnstoff wird aus 1 proz. Ammoniak umgefällt und aus Wasser-Äthanol umkristallisiert. Schmelzpunkt 200-202°C.

In analoger Weise erhält man den N- I_4 -(β -Indolino-carbamidoäthyl)-benzolsulfonyl-N'-(4-methyl-cyclohexyl)-harnstoff vom Schmelzpunkt 184-186°C

und den

N- I_4 -(β -Indolino-carbamidoäthyl)-benzolsulfonyl-N'-butyl-harnstoff vom Schmelzpunkt 193-195°C

und den

N- I_4 -(β -Indolino-carbamidoäthyl)-benzolsulfonyl-N'-(4-äthyl-cyclohexyl)-harnstoff vom Schmelzpunkt 179-181°C

aus dem 4(β -<1,2,3,4-Tetrahydro-chinolino-carbamido>-äthyl)-benzolsulfonamid vom Schmp. 138-139°C den N- I_4 -(β -<1,2,3,4-Tetrahydro-chinolino-carbamido>-äthyl)-benzolsulfonyl-N'-cyclohexyl-harnstoff vom Schmp. 184-186°C

und den

N- I_4 -(β -<1,2,3,4-Tetrahydro-chinolino-carbamido>-äthyl)-benzolsulfonyl-N'-butyl-harnstoff vom Schmp. 135-137°C

und den

N- I_4 -(β -<1,2,3,4-Tetrahydrochinolino-carbamido>-äthyl)-benzolsulfonyl-N'-(4-methyl-cyclohexyl)-harnstoff vom
009846/185g

1670700

- 10 -

Schmelzpunkt 153-155°C,

aus dem 4-(β-*<2-Methylpiperidinocarbamido>-äthyl)-benzolsulfonamid (Schmelzpunkt 188-190°C)*

den N-*/4-(β-*<2-Methylpiperidinocarbamido>-äthyl)-benzolsulfonyl7-N'-cyclohexyl*-harnstoff vom Schmelzpunkt 183-185°C (aus Methanol).*

und

den N-*/4-(β-*<2-Methylpiperidinocarbamido>-äthyl)-benzolsulfonyl7-N'-*(4-methylcyclohexyl)-harnstoff (trans)* vom Schmelzpunkt 164-166°C (aus Methanol).**

In analoger Weise wurden ferner hergestellt:

aus dem 4(*γ-Indolinocarbonamidopropyl)-benzolsulfonamid* (Schmelzpunkt 161°C) der

N-*/4-(γ-Indolinocarbonamidopropyl)-benzolsulfonyl7-N'-cyclohexyl*-harnstoff vom Schmelzpunkt 155°C (aus Methanol (Wasser))

aus dem 4(*β-Indolinocarbonamidopropyl)-benzolsulfonamid* (Schmelzpunkt 171°C) der

N-*/4-(γ-Indolinocarbonamidopropyl)-benzolsulfonyl7-N'-cyclohexyl*-harnstoff vom Schmelzpunkt 174°C (aus Methanol/Wasser).

Beispiel 2

N-*/4-(β-Indolino-carbamidoäthyl)-benzolsulfonyl7-N'-cyclohexyl*-harnstoff

11,1 g N-*/4-(β-Indolino-carbamidoäthyl)-benzolsulfonyl7-harnstoff* (Schmelzpunkt 189-191°C, hergestellt durch Kochen von 4-(β-Indolino-carbamidoäthyl)-benzolsulfonamid mit

Kaliumcyanat in 90 proz. Äthanol) werden in 30 ml Toluol

und 30 ml Monomethylglykol mit 1,65 g Eisessig und 3 g

Cyclohexylamin 5 Stunden am Rückflusskühler

gekocht. Anschliessend dampft man im Vakuum ein, fällt den Rückstand aus 1 proz. Ammoniak um und kristallisiert aus

Wasser-Äthanol um. Der erhaltene N-*/4-(β-Indolino-carbamidoäthyl)-benzolsulfonyl7-N'-cyclohexyl*-harnstoff schmilzt bei 200-202°C.

009846/185g

- 11 -

In analoger Weise erhält man den

N₂-(β-Indolino-carbamidoäthy1)-benzolsulfonyl-N'-(4-methyl-cyclohexyl)-harnstoff vom Schmelzpunkt 184-186°C

und den

N₂-(β-Indolino-carbamidoäthy1)-benzolsulfonyl-N'-butyl-harnstoff vom Schmelzpunkt 193 - 195°C.

Beispiel 3

N₂-(β-*4*-Methylpiperidinocarbamido)-äthy1)-benzolsulfonyl-N'-(4-methylcyclohexyl)-harnstoff (trans)

3,83 g N₂-(β-*4*-Methylpiperidinocarbamido)-äthy1)-benzolsulfonyl-methan (Schmelzpunkt 164-166°C) werden in 50 ml Dioxan suspendiert und mit einer Lösung von 1,15 g trans-*4*-Methylcyclohexylamin in 50 ml Dioxan versetzt. Man erhitzt 1,5 Stunden auf 110°C, wobei das bei der Reaktion gebildete Methanol zusammen mit etwas Dioxan abdestilliert; nach Abkühlen wird vorsichtig Wasser zugegeben. Das in Form von Kristallen ausfallende Produkt wird abgesaugt und aus Methanol umkristallisiert; Schmelzpunkt 189-191°C.

In analoger Weise erhält man

den N₂-(β-*4*-Methylpiperidinocarbamido)-äthy1)-benzolsulfonyl-N'-cyclohexyl-harnstoff vom Schmelzpunkt 203-205°C (aus Methanol)

und den

N₂-(β-*4*-Methylpiperidinocarbamido)-äthy1)-benzolsulfonyl-N'-butyl-harnstoff vom Schmelzpunkt 165-166°C (aus Methanol).

1670700

- 12 -

Beispiel 4N- C_6H_4 -(β-Indolino-carbamidoäthyl)-benzolsulfonyl-N'-(2,5-endomethylen-cyclohexylmethy1)-harnstoff

10,2 g N- C_6H_4 -(β-Indolino-carbamidoäthyl)-benzolsulfonyl-N'-(2,5-endomethylen-cyclohexylmethy1)-thioharnstoff (Schmelzpunkt 172-174°C, hergestellt aus 4-(β-Indolino-carbamidoäthyl)-benzolsulfonamid und 2,5-Endomethylen-cyclohexylmethy1senföl durch Kochen in Dioxan in Gegenwart von Pottasche) werden in 250 ml Aceton gelöst. Hierzu gibt man eine Lösung von 2,8 g Natriumnitrit in 20 ml Wasser und tropft zu dem Gemisch unter Rühren und Eiskühlung 30 ml 5 n Essigsäure. Der Ansatz wird 2 1/2 St. bei Zimmertemperatur nachgerührt, der Schwefel abfiltriert und das Aceton im Vakuum grössten- teils abgezogen. Der Rückstand wird in verd. Ammoniak gegossen, mit Kohle filtriert, die Lösung angesäuert und der Niederschlag aus verd. Methanol umkristallisiert. Der erhaltene N- C_6H_4 -(β-Indolino-carbamidoäthyl)-benzolsulfonyl-N'-(2,5-endomethylen-cyclohexylmethy1)-harnstoff schmilzt bei 174-176°C.

Beispiel 5N- C_6H_4 -(β-Indolinocarbamidoäthyl)-benzolsulfonyl-N'-(2,5-endomethylen-cyclohexylmethy1)-harnstoff

3,5 g N- C_6H_4 -(β-Indolinocarbamidoäthyl)-benzolsulfonyl-N'-(2,5-endomethylen-cyclohexylmethy1)-isoharnstoffmethy1äther (Rohprodukte, das durch Entschwefelung von N- C_6H_4 -(β-Indolino-carbamidoäthyl)-benzolsulfonyl-N'-(2,5-endomethylen-cyclohexylmethy1)-thioharnstoff mit Quecksilberoxyd (HgO) in Methanol erhalten wurde) werden in 10 ml Dioxan gelöst mit 50 ml 2n Natronlauge versetzt und 3 Stunden auf dem Dampfbad erhitzt. Nach dem Abkühlen säuert man an, saugt ab und kristallisiert aus Methanol um. Der erhaltene N- C_6H_4 -(β-

009846/1858

- 13 -

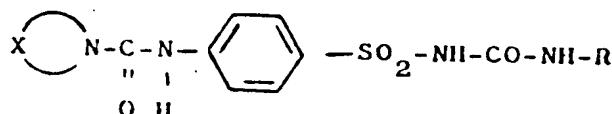
1670700

Indolinocarbamidoäthyl)-benzolsulfonyl-⁷-N'-(2,5-endomethylen-cyclohexylmethyl)-harnstoff schmilzt bei 173-175°C.

009846/1858

Patentansprüche

1) Verfahren zur Herstellung von Benzolsulfonylharnstoffen der Formel



in welcher bedeuten

R a) Alkyl oder Alkenyl mit 2 - 8 Kohlenstoffatomen,
b) niederes Phenylalkyl.

c) niederes Cyclohexylalkyl,

d) Endoalkylenoctahexyl, Endoalkylenoctahexenyl,
Endoalkylenoctahexylmethyl oder Endoalkylen-
octahexylmethyl mit 1 - 2 Endoalkylen-Kohlen-
stoffatomen,

e) niederes Alkyl- oder Dialkylcyclohexyl;

f) Cycloalkyl mit 5 - 8 Kohlenstoffatomen,

g) Cyclohexenyl, Cyclohexenylmethyl;

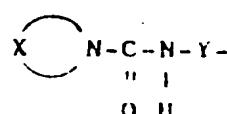
h) Nortricycyl, Adamantyl

Y eine Kohlenwasserstoffkette mit 2 - 3 Kohlenstoffatomen,

X eine 4-5 C-Atome enthaltende Kohlenwasserstoffkette, die
gegebenenfalls durch 1 - 2 niedrigmolekulare Alkyreste
substituiert ist oder 2 C-Atomen mit einem Benzolring
gemeinsam hat

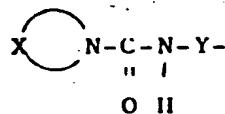
sowie deren Salzen, dadurch gekennzeichnet, dass man

a) Amine der Formel R NH₂ oder gegebenenfalls deren
Salze mit den Substituenten



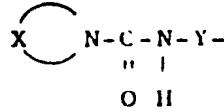
tragenden Benzolsulfonylisocyanaten, -carbaminsäureestern, -thiocarbaminsäureestern, -carbaminsäurehalogeniden oder -harnstoffen umsetzt,

b) den Substituenten



tragende Benzolsulfonamide oder deren Salze mit R substituierten Isocyanaten, Carbaminsäureestern, Thiocarbaminsäureestern, Carbaminsäurehalogeniden oder Harnstoffen umsetzt,

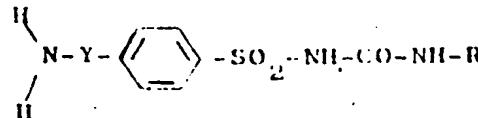
c) den Substituenten



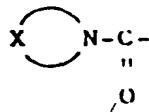
tragende Benzolsulfonylisoharnstoffäther, -isothioharnstoffäther oder -parabansäuren hydrolysiert,

d) in entsprechenden Benzolsulfonylthioharnstoffen das Schwefelatom ~~bew. die beiden Schwefelatome ganz oder teilweise durch~~ ^{oder} Sauerstoffatom ersetzt,

e) in Benzolsulfonylharnstoffen der Formel



durch einen oder mehrere Reaktionsschritte den Rest



einführt

009846/1858

und die Verfahrensprodukte gegebenenfalls zur Salzbildung mit alkalischen Mitteln behandelt.

- 2) Benzolsulfonylharnstoffe der in Anspruch 1 wieder-gegebenen Formel.
- 3) Verfahren zur Herstellung von blutzuckersenkend wirksamen, zur oralen Behandlung von Diabetes mellitus geeigneten pharmazeutischen Präparaten, dadurch gekennzeichnet, dass man Benzolsulfonylharnstoffe der im Anspruch 1 oder 2 wieder-gegebenen Formel oder deren nichttoxische Salze gegebenenfalls in Mischung mit üblichen Trägerstoffen in eine pharmazeutisch geeignete Verabreichungsform bringt.
- 4) Blutzuckersenkend wirksame, zur oralen Behandlung des Diabetes mellitus geeignete pharmazeutische Präparate, gekennzeichnet durch einen Gehalt an einen im Anspruch 1 oder 2 definierten Benzolsulfonylharnstoff oder dessen Salz.
- 5) Verfahren zur Senkung des Blutzuckerspiegels bei der Behandlung von Diabetes mellitus, dadurch gekennzeichnet, dass man dem Patienten eine wirksame Menge eines in Anspruch 1 oder 2 definierten Benzolsulfonylharnstoffs oral verabreicht.